

Função Endotelial Vascular em Pacientes com Fluxo Coronário Lento e os Efeitos do Nebivolol

Vascular Endothelial Function in Patients with Coronary Slow Flow and the Effects of Nebivolol

Yilmaz Gunes¹, Hasan Ali Gumrukcuoglu², Serkan Akdag⁴, Hakki Simsek³, Musa Sahin², Mustafa Tuncer³

Hisar Intercontinental Hospital, Cardiology Department¹, Istanbul, Turkey; Yuzuncu Yil University, Faculty of Medicine, Cardiology Department², Van, Turkey; Medical Park Hospital, Cardiology Department³, Van, Turkey; Yuksek Ihtisas Research Hospital, Cardiology Department⁴, Van, Turkey

Resumo

Fundamento: A função endotelial braquial tem sido associada ao fluxo lento coronariano (FLC). O aumento do fluxo sanguíneo para a artéria braquial faz com que o endotélio libere óxido nítrico (ON), com subsequente vasodilatação. Além de sua atividade com betabloqueador, o nebivolol provoca vasodilatação, aumentando a liberação endotelial de ON.

Objetivo: Avaliar os efeitos do nebivolol na função endotelial vascular em pacientes com FLC.

Métodos: 46 pacientes com FLC e 23 indivíduos com artérias coronárias epicárdicas normais foram examinados com ecocardiografia transtorácica e ultrassonografia da artéria braquial. Os pacientes foram reavaliados dois meses após o tratamento com aspirina ou aspirina e nebivolol.

Resultados: Os pacientes com FLC apresentaram maior índice de massa corporal ($26,5 \pm 3,3$ vs. $23,8 \pm 2,8$, $p < 0,001$), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) de influxo mitral ($114,9 \pm 18,0$ vs. $95,0 \pm 22,0$ msec, $p < 0,001$), menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ($63,5 \pm 3,1\%$ vs. $65,4 \pm 2,2$, $p = 0,009$), colesterol HDL ($39,4 \pm 8,5$ vs. $45,8 \pm 7,7$ mg/dL, $p = 0,003$) e dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DFM) ($6,1 \pm 3,9\%$ vs. $17,6 \pm 4,5\%$, $p < 0,001$). Houve correlações significativas entre a DFM e a presença de FLC ($r = 0,800$, $p < 0,001$) e o colesterol HDL ($r = 0,349$, $p = 0,003$). Dos pacientes com FLC, apesar de os valores médios de DFM em pré-tratamento terem sido semelhantes ($6,1 \pm 4,3\%$ vs. $6,0 \pm ,6\%$, $p = 0,917$), em comparação com a DFM do grupo em pós-tratamento apenas com aspirina, a DFM apresentou valores significativamente maiores do que os pacientes tratados com aspirina e nebivolol ($6,0 \pm 3,5\%$ vs. $8,0 \pm 2,9\%$, $p = 0,047$). Constatou-se que o tratamento com nebivolol está associado a um significativo aumento na DFM ($6,0 \pm 3,6$ a $8,0 \pm 2,9\%$, $p = 0,030$), ao passo que o tratamento apenas com aspirina não apresentou a mesma associação.

Conclusão: A função endotelial pode ser comprometida nas artérias coronárias e braquiais em pacientes com FLC, e o nebivolol pode ser eficaz na melhora da função endotelial em pacientes com FLC. (Arq Bras Cardiol 2011;97(4):275-280)

Palavras-chave: Endotélio vascular/fisiologia, fluxo sanguíneo regional, bloqueadores dos canais de cálcio.

Abstract

Background: Brachial endothelial function has been associated with coronary slow flow (CSF). Increasing blood flow to brachial artery provokes endothelium to release nitric oxide (NO) with subsequent vasodilatation. Besides its β 1-blocker activity, nebivolol causes vasodilatation by increasing endothelial NO release.

Objective: To assess the effects of nebivolol on vascular endothelial function in patients with CSF.

Methods: Forty-six patients with CSF and 23 individuals with normal epicardial coronary arteries were examined with transthoracic echocardiography and brachial artery ultrasonography. The patients were reevaluated two months after treatment with aspirin or aspirin plus nebivolol.

Results: Patients with CSF had higher body mass index (26.5 ± 3.3 vs. 23.8 ± 2.8 , $p < 0.001$), mitral inflow isovolumetric relaxation time (IVRT) (114.9 ± 18.0 vs. 95.0 ± 22.0 msec, $p < 0.001$) and lower left ventricular ejection fraction (LVEF) ($63.5 \pm 3.1\%$ vs. 65.4 ± 2.2 , $p = 0.009$), HDL-cholesterol (39.4 ± 8.5 vs. 45.8 ± 7.7 mg/dL, $p = 0.003$) and brachial flow-mediated dilatation (FMD) ($6.1 \pm 3.9\%$ vs. $17.6 \pm 4.5\%$, $p < 0.001$). There were significant correlations between FMD and the presence of CSF ($r = 0.800$, $p < 0.001$) and HDL-cholesterol ($r = 0.349$, $p = 0.003$). Among Patients with CSF, although pretreatment mean FMD values were similar ($6.1 \pm 4.3\%$ vs. $6.0 \pm ,6\%$, $p = 0.917$) compared to aspirin alone group, posttreatment FMD was significantly higher in patients treated with aspirin plus nebivolol ($6.0 \pm 3.5\%$ vs. $8.0 \pm 2.9\%$, $p = 0.047$). Treatment with nebivolol was associated with a significant increase in FMD (6.0 ± 3.6 to $8.0 \pm 2.9\%$, $p = 0.030$) whereas treatment with aspirin alone was not.

Conclusion: Endothelial function may be impaired in both coronary and brachial arteries in patients with CSF and nebivolol may be effective in the improvement of endothelial function in patients with CSF. (Arq Bras Cardiol 2011;97(4):275-280)

Keywords: Endothelium, vascular/physiology; regional blood flow; calcium channel blockers.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Yilmaz Gunes •

Hisar Intercontinental Hospital, Cardiology Department – 9065-100 – Istanbul, Turkey

E-mail: yilmazleman@yahoo.com

Artigo recebido em 05/12/10, revisado recebido em 04/03/11, aceito em 04/03/11.

Introdução

O fluxo lento coronariano (FLC) é um fenômeno caracterizado pela opacificação tardia das artérias coronárias, na ausência de doença epicárdica oclusiva, no qual muitos fatores etiológicos, tais como a disfunção microvascular e endotelial e a doença de pequenos vasos, vêm apresentando implicações¹⁻⁵.

O endotélio é de fundamental importância para a manutenção do tônus vascular. Participa na regulação do fluxo sanguíneo em resposta a mudanças no tecido e necessidades de perfusão dos órgãos. Quando o fluxo sanguíneo aumenta, o vaso sofre dilatação. Esse fenômeno tem sido chamado de dilatação fluxo-mediada (DFM). A vasodilatação fluxo-mediada vem sendo amplamente examinada de forma não invasiva por meio de medições por ultrassom da resposta de vasodilatação da artéria braquial ao aumento do fluxo sanguíneo, refletindo em tensão de cisalhamento na parede vascular. Esse estímulo faz com que o endotélio libere óxido nítrico (ON), com subsequente vasodilatação, que pode ser visualizada e quantificada como um índice da função vasomotora⁶. Constatou-se que a função endotelial braquial também estava associada ao FLC^{7,8}. O Nebivolol é a terceira geração de antagonistas beta-adrenérgicos altamente cardiosseletivos e também afeta a via L-arginina/ON, causando vasodilatação por aumento da liberação endotelial de ON⁹.

Neste estudo, buscamos investigar os efeitos do tratamento de nebivolol na DFM de pacientes com FLC.

Métodos

Neste estudo, 46 pacientes com FLC angiograficamente comprovada, mas com artérias coronárias epicárdicas em geral normais, e 23 indivíduos saudáveis foram selecionados entre pacientes submetidos à coronariografia diagnóstica por suspeita de doença arterial coronariana. Entretanto, descobriu-se que possuíam artérias coronárias epicárdicas normais sem FLC. O fluxo lento coronário foi definido de acordo com o método de contagem de quadros TIMI (TFC), e os indivíduos com um TFC maior do que dois desvios padrões (DP) da variação normal conhecida para o vaso em especial foram considerados com FLC¹⁰. Os pacientes com histórico de insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, incluindo espasmo, placa ou ectasia, valvopatia, hipertireoidismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, pré-excitação ventricular, alterações de condução atrioventricular e aqueles que recebiam medicações conhecidas por alterar a condução cardíaca foram excluídos do estudo. Os pacientes foram submetidos à ecocardiografia e à ultrassonografia da artéria braquial antes e dois meses após o tratamento apenas com aspirina ou com aspirina e nebivolol. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade Yuzuncu Yil, de acordo com a Declaração de Helsinki, tendo os pacientes assinado o consentimento livre e esclarecido.

O exame ecocardiográfico foi realizado em repouso, com o paciente em posição decúbito lateral esquerdo, utilizando um dispositivo ecocardiográfico comercialmente disponível (Vivid 3, General Electric), com um transdutor de 3 MHz, por dois ecocardiografistas experientes que não tiveram acesso

aos dados clínicos. Utilizando a ecocardiografia modo-M, as medidas do longo eixo foram obtidas em nível dos folhetos da válvula distal a mitral, de acordo com as recomendações atuais¹¹. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi calculada por meio do método biplano de Simpson dos planos apical duas câmeras e quatro câmaras. O volume de amostra do Doppler pulsado foi disposto entre as pontas dos folhetos da válvula mitral para obter velocidades de enchimento máximas. O fluxo diastólico precoce (E), o sinal de contração atrial (A) e o tempo de desaceleração E (TD) foram medidos. O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) foi determinado como o intervalo entre o fim da saída aórtica e o início do sinal de entrada mitral.

As mudanças no diâmetro da artéria braquial direita em resposta à hiperemia reativa foram medidos por meio de sistema de ultrassom de alta resolução (Vivid 3, General Electric), com um transdutor matricial linear de 7 MHz, conforme descrito anteriormente¹². Depois que as imagens basais da artéria braquial foram obtidas, um garrote pneumático foi colocado ao redor do antebraço distal da artéria alvo, inflado a uma pressão de 250 mm Hg, e a pressão foi mantida por cinco minutos. Um fluxo aumentado foi induzido pela súbita deflação do manguito. Um segundo exame foi realizado continuamente por 30 segundos antes e por 90 segundos após a deflação do manguito. Quinze minutos depois, mais um exame em repouso foi registrado para confirmar a recuperação vascular. O diâmetro da artéria braquial foi medido a partir da interface anterior e posterior entre a média e a adventícia no final da diástole, incidente com a onda R em um ECG continuamente registrado. Diâmetros de quatro ciclos cardíacos foram determinados a partir de imagens, e a média das medidas foi obtida. Os exames foram avaliados por um único observador sem acesso aos dados clínicos dos pacientes. A DFM foi calculada como aumento de porcentagem no diâmetro arterial durante a hiperemia reativa e foi utilizada como um índice de vasodilatação endotélio-dependente.

Estatística

Os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP). Usando um pacote SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA), as diferenças nos valores médios entre os grupos foram avaliadas utilizando o teste t de Student e com teste U de Mann-Whitney para as variáveis sem distribuição normal. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado. As alterações nos parâmetros após o tratamento foram comparadas utilizando-se o teste t pareado. A análise de correlação de Pearson foi utilizada para a avaliação da relação entre variáveis. O valor p bicaudal maior que 0,05 foi considerado significativo.

Resultados

O fluxo lento coronário foi observado em três vasos em 11 pacientes (23,9%), em dois vasos em 21 pacientes (45,7%) e em um vaso em 14 pacientes (30,4%). A artéria descendente anterior esquerda (ADAE) foi afetada em 37 pacientes (80,4%); a artéria circunflexa (Cx), em 25 pacientes (54,3%); e a artéria coronária direita (ACD),

em 28 pacientes (60,9%). Trinta e dois pacientes (69,6%) apresentavam sintomas de angina, e 14 (30,4%) tiveram teste ergométrico em esteira positivo. Os pacientes com FLC apresentaram maior índice de massa corporal, TRIV e menor colesterol HDL e DFM. Apesar disso, estavam dentro dos limites normais, e a FEVE apresentou-se ligeiramente menor entre os pacientes com FLC (Tabela 1). Houve correlações significativas entre DFM e presença de FLC ($r = 0,800$, $p < 0,001$), IMC ($r = -0,381$, $p = 0,001$), HDL ($r = 0,349$, $p = 0,003$). Embora os valores de DFM médios basais tenham sido semelhantes ($6,1 \pm 4,3\%$ vs. $6,1 \pm 4,3\%$, $6,0 \pm 6\%$, $p = 0,917$), em comparação com a DFM do grupo em pós-tratamento apenas com aspirina, a DFM apresentou valores significativamente maiores do que os pacientes tratados com aspirina e nebivolol ($6,0 \pm 3,5\%$ vs. $8,0 \pm 2,9$, $p = 0,047$) (Tabela 2, Figura 1). O tratamento com nebivolol apresentou associação com uma queda significativa na frequência cardíaca e um significativo aumento na DFM, ao passo que o tratamento apenas com aspirina não obteve esse resultado (Tabela 2). Todos os pacientes não apresentaram angina após o tratamento.

Discussão

Descobrimos que o FLC apresenta associação com o comprometimento da função vascular endotelial da artéria braquial e das funções do VE. Comparado com o tratamento apenas com aspirina, a adição de nebivolol ao tratamento melhorou a função endotelial braquial.

De acordo com estudos anteriores, verificamos que as funções endoteliais vasculares foram comprometidas em pacientes com FLC^{7,8,13}. Constatamos que a disfunção endotelial é um processo generalizado e pode ser detectada em artérias coronárias e periféricas antes do desenvolvimento da aterosclerose¹⁴. A formação de imagens da artéria braquial com ultrassom de alta resolução durante a hiperemia reativa é um método aceito de avaliação da resposta vasomotora endotélio-dependente, e as alterações na função vasomotora periférica foram correlacionadas com a presença de disfunção endotelial da artéria coronária¹⁵. Além disso, em pacientes com angina microvascular, foi observada uma resposta vasodilatadora do antebraço comprometida à isquemia, sugerindo que o comprometimento vascular não estava restrito à circulação coronariana, mas era parte de um distúrbio vasomotor generalizado¹⁶.

Descrevemos a associação do fluxo lento coronário com baixa função sistólica e diastólica do VE¹⁷⁻¹⁹, HDL baixo e altos níveis de triglicérides¹³. Também constatamos que, comparado ao grupo controle, o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) era maior e que os níveis de HDL eram menores em pacientes com FLC e estavam significativamente correlacionados à DFM. Apesar disso, estava dentro dos limites normais, e a FEVE apresentou-se ligeiramente, mas significativamente, menor entre os pacientes com FLC no presente estudo. No entanto, Barutcu e cols.²⁰ não encontraram diferenças na função sistólica

Tabela 1 - Comparação das características clínicas basais da população estudada

	Pacientes com ACN (n = 23)	Pacientes com FLC (n = 46)	Valor de p
Idade, anos	48,5 ± 9,4	52,1 ± 10,6	0,179
Hipertensão	9 (19,6%)	6 (26,1%)	0,550
Diabete melito	0	3 (6,5%)	0,546
Tabagismo	10 (43,5%)	17 (37,0%)	0,798
IMC, kg/m ²	23,8 ± 2,8	26,5 ± 3,3	0,001
Colesterol total, mg/dL	188,5 ± 26,2	185,5 ± 39,4	0,748
Colesterol total, mg/dL	107,9 ± 13,9	115,8 ± 24,0	0,149
HDL total, mg/dL	45,8 ± 7,7	39,4 ± 8,5	0,003
Triglicérides, mg/dl	161,3 ± 51,2	178,8 ± 110,5	0,750
ADAE-TFC	26,7 ± 6,4	47,2 ± 19,8	< 0,001
Cx-TFC	25,7 ± 2,4	52,0 ± 19,9	< 0,001
ACD-TFC	23,8 ± 2,6	53,9 ± 25,8	< 0,001
FEVE, %	65,4 ± 2,2	63,5 ± 3,1	0,009
TD, mseg	210,6 ± 53,9	216,8 ± 29,4	0,541
TRIV, mseg	95,0 ± 22,0	114,9 ± 18,0	< 0,001
Frequência cardíaca, bpm	77,1 ± 8,2	77,5 ± 8,2	0,836
DFM, %	17,6 ± 4,5	6,1 ± 3,9	< 0,001

ACN - artérias coronárias normais; FLC - fluxo lento coronariano; ADAE - artéria descendente anterior esquerda; TFC - contagem de quadros TIMI; Cx - artéria circunflua; ACD - artéria coronária direita; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TD - tempo de desaceleração; TRIV - tempo de relaxamento isovolumétrico; DFM - dilatação fluxo-mediada.

Artigo Original

ventricular esquerda entre pacientes com FLC e o grupo controle. Em outro estudo, Sezgin e cols.¹⁷ encontraram alterações no preenchimento diastólico, mas uma função

sistólica normal do VE em pacientes com FLC. Constatamos também que os pacientes com FLC apresentavam comprometimento regional da função diastólica do VE²¹.

Tabela 2 - Comparação dos valores antes e depois do tratamento de algumas variáveis em pacientes com FLC

		Aspirina	Aspirina e nebivolol	Valor de p
FEVE, %	Pré-tratamento	63,6 ± 2,8	63,3 ± 3,5	0,713
	Pós-tratamento	63,8 ± 2,7	63,4 ± 3,5	0,672
TD, mseg	Pré-tratamento	222,6 ± 31,5	211,0 ± 26,6	0,184
	Pós-tratamento	220,5 ± 27,1	212,4 ± 28,5	0,327
TRIV, mseg	Pré-tratamento	118,1 ± 19,7	111,6 ± 15,9	0,227
	Pós-tratamento	115,3 ± 16,3	108,8 ± 14,9	0,166
Frequência cardíaca, bpm	Pré-tratamento	77,5 ± 6,2	77,5 ± 9,9	0,972
	Pós-tratamento	76,3 ± 8,7	70,5 ± 6,2a	0,012
DFM, %	Pré-tratamento	6,1 ± 4,3	6,0 ± 3,6	0,917
	Pós-tratamento	6,0 ± 3,5	8,0 ± 2,9b	0,047

FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TD - tempo de desaceleração; TRIV - tempo de relaxamento isovolumétrico; DFM - dilatação fluxo-mediada.
^a p < 0,001 pós-tratamento vs. pré-tratamento, ^b p = 0,030 pós-tratamento vs. pré-tratamento.

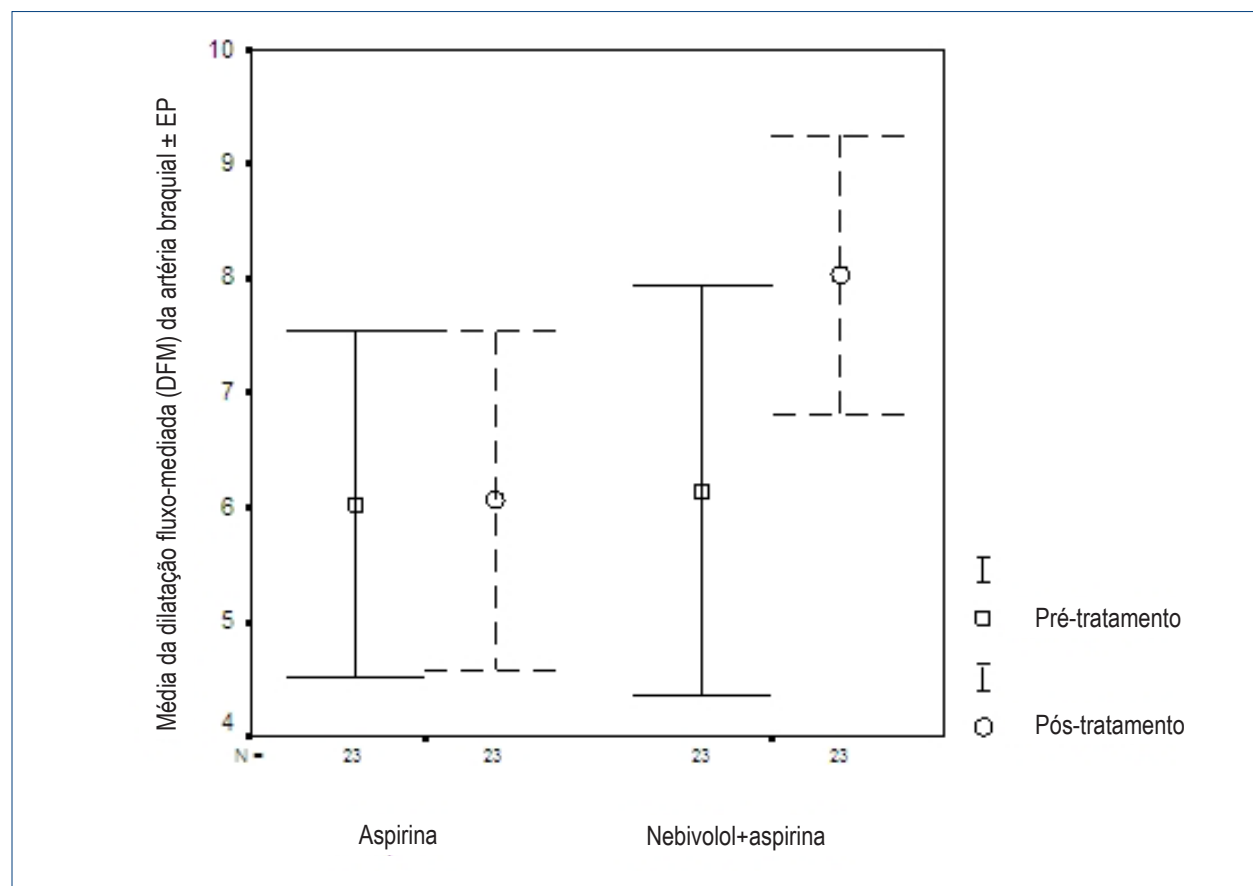


Fig. 1 - Barra de erro para DFM; basal e dois meses após o tratamento com aspirina ou aspirina e nebivolol; EP - erro padrão, DFM - dilatação fluxo-mediada.

A disfunção diastólica sem disfunção sistólica pode acontecer em um estágio inicial de isquemia miocárdica em pacientes com doença arterial coronariana, compatível com o fato de que as funções diastólicas do ventrículo esquerdo são mais suscetíveis à isquemia do que as sistólicas²². Diversos estudos demonstraram que o FLC está associado à isquemia miocárdica, mas os dados eram limitados ao modo como as funções ventriculares esquerdas eram afetadas por essa doença^{2,3,5,23}. A associação entre o baixo HDL e a disfunção endotelial foi documentada²⁴, e em pacientes com FLC braquial reduzido, a DFM foi relacionada a baixo nível de HDL¹³.

Estudos anteriores sugeriram resistência vascular anormalmente elevada e aumento do tônus microvascular como a causa da FLC^{1,4,25}. O estímulo simpático apresentou-se como o principal agente na regulação do tônus arterial coronariano. Os pacientes com FLC demonstraram níveis mais elevados de adrenalina e noradrenalina quando comparados aos pacientes com fluxo coronário normal. Já a contagem de quadros TIMI vem sendo descrita apresentando correlação positiva com os níveis de adrenalina e noradrenalina, sugerindo que a hiperatividade adrenérgica poderia ter um impacto sobre a patogênese do FLC²⁶. Cabe ressaltar que apenas um terço dos pacientes com FLC atenderam aos critérios em um estudo angiográfico repetido²⁷. Apesar disso, o mecanismo exato da resposta dinâmica não foi bem elucidado. Postula-se que esse aumento dinâmico no tônus microvascular pode ocorrer devido ao espasmo microvascular que resulta na recorrência de sintomas. Portanto, as drogas que atuam sobre o sistema simpático e neuroendócrino e que possuem efeitos vasodilatadores coronarianos podem ser úteis no tratamento dessa entidade. Estudos clínicos anteriores que utilizam medições de fluxo coronário sugerem que os antagonistas beta-adrenérgicos não seletivos estão associados a um aumento na resistência vascular coronariana durante a hiperemia e, portanto, reduzem o fluxo coronário de reserva^{28,29}. Esse fenômeno foi atribuído ao tônus vasomotor alfa-adrenérgico sem resistência. No entanto, demonstrou-se que os betabloqueadores seletivos melhoravam a perfusão do miocárdio, aumentando o fluxo coronário de reserva³⁰. O nebivolol, um receptor-bloqueador beta-adrenérgico altamente seletivo com propriedades moduladoras de ON, poderia ser especialmente útil para melhorar a reserva de fluxo coronário devido às propriedades vasodilatadoras em artérias coronarianas pequenas e grandes³⁰. O destacado efeito vasodilatador do nebivolol em microvasos coronarianos humanos é bastante reconhecido em condições *in vitro*^{31,32}. Além disso, o nebivolol intracoronariano foi associado a um significativo aumento na

reserva de fluxo coronariano em pacientes com doença arterial coronariana e pacientes com artérias coronarianas normais³³. Além disso, demonstrou-se que o nebivolol pode ser efetivo na melhora das funções e dos sintomas do VE e da DFM braquial em pacientes com FLC^{20,34,35}. A melhora da DFM com nebivolol no presente estudo pode estar associada ao fato de que a disfunção endotelial poderia ser um processo generalizado e poderia ser detectada em artérias coronarianas e periféricas.

Até onde sabemos, não há estudos sobre os efeitos da aspirina no FLC. No presente estudo, não encontramos melhora na DFM com aspirina. No entanto, os pacientes tratados apenas com aspirina ou com aspirina e nebivolol não apresentaram angina após o tratamento. Essa constatação pode estar relacionada à natureza dinâmica do FLC. Eventos recorrentes podem ser secundários para aumentar a dinâmica do espasmo microvascular secundária ao espasmo microvascular². Apenas um terço dos pacientes com FLC foram detectados com FLC em um estudo angiográfico repetido³⁶.

Limitações

O pequeno número de pacientes incluídos neste estudo é a maior limitação. Um seguimento maior e em longo prazo deve fortalecer o valor dos resultados. A angiografia de controle para avaliar os efeitos do nebivolol em TFC não foi realizada devido a questões éticas.

Conclusões

A função endotelial pode ser comprometida nas artérias coronárias e braquiais em pacientes com FLC, e o nebivolol pode ser eficaz na melhora da DFM braquial, um índice de função endotelial, em pacientes com FLC.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries - a new angiographic finding. *Am Heart J*. 1972;84(1):66-71.
2. Singh S, Kothari SS, Bahl VK. Coronary slow flow phenomenon: an angiographic curiosity. *Indian Heart J*. 2004;56(6):613-7.
3. Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, Camsari A, Akkus N, Döven O, et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol*. 2004;59(2):127-33.
4. Mangieri E, Macchiarelli C, Ciavolella M, Barillà F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1996;37(4):375-81.
5. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon - a new coronary microvascular disorder. *Cardiology*. 2002;97(4):197-202.
6. Agewall S. Is impaired flow-mediated dilatation of the brachial artery a cardiovascular risk factor? *Curr Vasc Pharmacol*. 2003;1(2):107-9.

7. Teragawa H, Ueda K, Matsuda K, Kimura M, Higashi Y, Oshima T, et al. Relationship between endothelial function in the coronary and brachial arteries. *Clin Cardiol*. 2005;28(10):460-6.
8. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis*. 2003;14(2):155-61.
9. Ritter JM. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38(Suppl. 3):S13-6.
10. Gibson CM, Cannon CP, Delay WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93(5):879-83.
11. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
12. Stroes ESC, Koomans HA, de Bruin TWA, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet*. 1995;346(8973):467-71.
13. Sezgin AT, Barutcu I, Sezgin N, Gullu H, Esen AM, Acikgoz N, et al. Contribution of plasma lipid disturbances to vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Angiology*. 2007;57(6):694-701.
14. Heitzer T, Schlinzing T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(22):2638-40.
15. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(5):1235-41.
16. Sax FL, Cannon RO, Hanson C, Epstein SE. Impaired forearm vasodilator reserve in patients with microvascular angina. Evidence of generalized disorder of vascular function? *N Engl J Med*. 1987;317(22):1366-70.
17. Sezgin AT, Topal E, Barutcu I, Ozdemir R, Gullu H, Bariskaner E, et al. Impaired left ventricle filling in slow coronary flow phenomenon: an echo-Doppler Study. *Angiology*. 2005;56(4):397-401.
18. Cannon RO 3rd, Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Rosing DR, Leon MB, et al. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation*. 1985;71(2):218-26.
19. Sevimli S, Buyukkaya E, Gundogdu F, Arslan S, Aksakal E, Gürlertop Y, et al. Left ventricular function in patients with coronary slow flow: a tissue Doppler study. *Arch Turk Soc Cardiol*. 2007;35:360-5.
20. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Ceylan Y, Sahin M, Simsek H. Regional functions of the left ventricle in patients with coronary slow flow and the effects of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009;3(6):441-6.
21. Barutcu I, Sezgin AT, Sezgin N, Gullu H, Esen AM, Topal E, et al. Elevated plasma homocysteine level in slow coronary flow. *Int J Cardiol*. 2005;101(1):143-5.
22. Labovitz AJ, Lewen MK, Kern M, Vandormael M, Deligonul U, Kennedy H. Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischemia produced by angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10(4):748-55.
23. Cesar LA, Ramires JA, Serrano Junior CV, Meneghetti JC, Antonelli RH, da-Luz PL, et al. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res*. 1996;29(5):605-13.
24. Kuhn FE, Mohler ER, Satler LF, Reagan K, Lu DY, Rackley CE. Effects of high-density lipoprotein on acetylcholine-induced coronary vasoreactivity. *Am J Cardiol*. 1991;68(15):1425-30.
25. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation*. 1986;74(5):964-72.
26. Yazici M, Demircan S, Durna K, Sahin M. The role of adrenergic activity in slow flow coronary flow and its relationship to TIMI frame count. *Angiology*. 2007;58(4):393-400.
27. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J*. 2003;146(1):84-90.
28. Robertson RM, Wood AJ, Vaughn WK, Robertson D. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation*. 1982;65(2):281-5.
29. Kern MJ, Ganz P, Horowitz JD, Gaspar J, Barry WH, Lorell BH, et al. Potentiation of coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1983;67(6):1178-85.
30. Billinger M, Seiler C, Fleisch M, Eberli FR, Meier B, Hess OM. Do beta-adrenergic blocking agents increase coronary flow reserve? *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1866-71.
31. Dessy C, Moniotte S, Ghisdal P, Havaux X, Noirhomme P, Balligand JL. Endothelial beta3-adrenoceptors mediate vasorelaxation of human coronary microarteries through nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization. *Circulation*. 2004;110(8):948-54.
32. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, Daneau G, Lobysheva II, Frérart F, et al. Endothelial β -3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation β -blocker nebivolol. *Circulation*. 2005;112(8):1198-205.
33. Togni M, Vigorito F, Windecker S, Abrecht L, Wenaweser P, Cook S, et al. Does the β -blocker nebivolol increase coronary flow reserve? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(2):99-108.
34. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Ceylan Y. The effects of nebivolol on P wave duration and dispersion in patients with coronary slow flow. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009;9(4):290-5.
35. Albayrak S, Ordu S, Yuksel H, Ozhan H, Yazgan O, Yazici M. Efficacy of nebivolol on flow mediated dilatation in patients with slow coronary flow. *Int Heart J*. 2009;50(5):545-53.
36. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J*. 2003;146(1):84-90.